

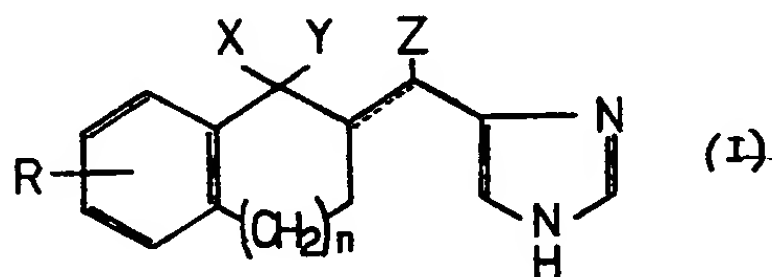


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 233/64	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/07866
		(43) 国際公開日 1994年4月14日 (14.04.1994)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01433 (22) 国際出願日 1993年10月6日 (06. 10. 93) (30) 優先権データ 特願平4/267130 1992年10月6日 (06. 10. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) ヘルトマン ロルフ ヴェー (HARTMANN, Rolf W.) (DE/DE) デー-66424 ホンブルグ ウィルマーズドルフ シュトラッセ1 Homburg, (DE) グェヒテル ゲラルド アントン (WACHTER, Gerald Anton) (DE/DE) デー-66123 ザールブリュッケン オーガストークライン-シュトラッセ10 Saarbrücken, (DE) (74) 代理人 弁理士 松山直行, 外 (MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title : AROMATASE INHIBITOR

(54) 発明の名称 アロマトラーゼ阻害剤

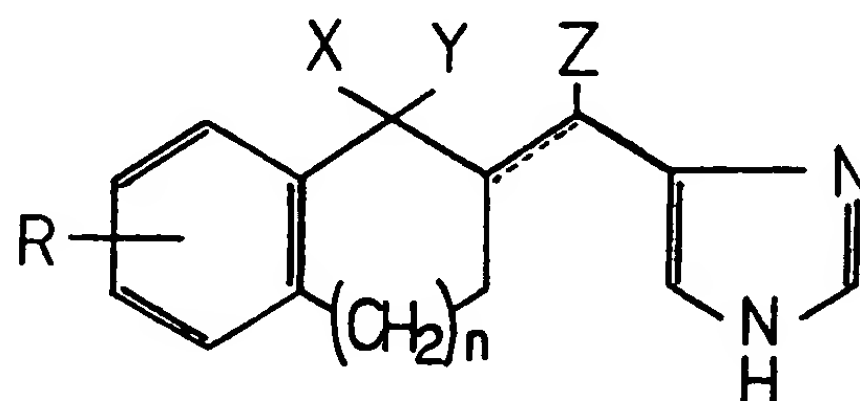


## (57) Abstract

A benzocycloalkane compound represented by general formula (I), wherein R represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lower alkoxy, nitro or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lower alkoxy-carbonyl; when X and Y represent each hydrogen or X and Y are combined together to represent oxygen, then Z represents hydrogen and the broken line represents an arbitrary bond; when X represents H, then Y and Z are combined together to represent a single bond; and n represents an integer of 0 or 1. This compound has a potent, selective aromatase-inhibiting effect and is useful as a remedy for estrogen-dependent cancers, such as breast, uterine or ovarian cancer, prostatomegaly, gynecomastia and endometriosis.

(57) 要約

式



式中、Rは水素原子、炭素数1乃至4の低級アルコキシル基、ニトロ基又は炭素数1乃至4の低級アルコキシカルボニル基を表し、X Yがともに水素原子若しくは一緒になって酸素原子を表すときZは水素原子を、破線は任意に結合を表し、Xが水素原子を表すときY Zは一緒になって単結合を表し、nは0又は1の整数を表す。)で示されるベンゾシクロアルカン化合物。

本発明化合物は、強力で、かつ、選択的なアロマターゼ阻害作用を有し、乳癌、子宮癌又は卵巣癌等のエストロゲン依存性の癌、前立腺肥大、男性の女性化乳房及び子宮内膜症の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド		

## 明 細 書

## アロマターゼ阻害剤

## 5 技術分野

本発明は、ベンゾシクロアルカン化合物に関する。詳しくは、アロマターゼ阻害作用を有するベンゾシクロアルカン化合物に関する。

## 背景技術

- 10 アロマターゼは、コレステロールの側鎖切断から始まる一連のステロイドホルモン生合成系の最後に位置するチトクローム P - 4 5 0 系の酵素であり、アンドロゲンを基質として、エストロゲンを生成する。このため、アロマターゼ剤は、エストロゲンの生合成を抑制し、乳癌、子宮癌又は卵巣癌等のエストロゲン依存性の癌、前立腺肥大、男性の女性化
- 15 乳房及び子宮内膜症等の治療に使用することができる。

- アロマターゼ阻害剤としては、アミノグルテチミド（以下「AG」という。）が知られており、既に乳癌の治療に用いられている。しかしながら、AGは、デスマラーゼ（コレステロール側鎖切断酵素）をも阻害することから、副腎のステロイドホルモン産生を抑制し、コルチコステ
- 20 ロイドとの併用を避けることができない。

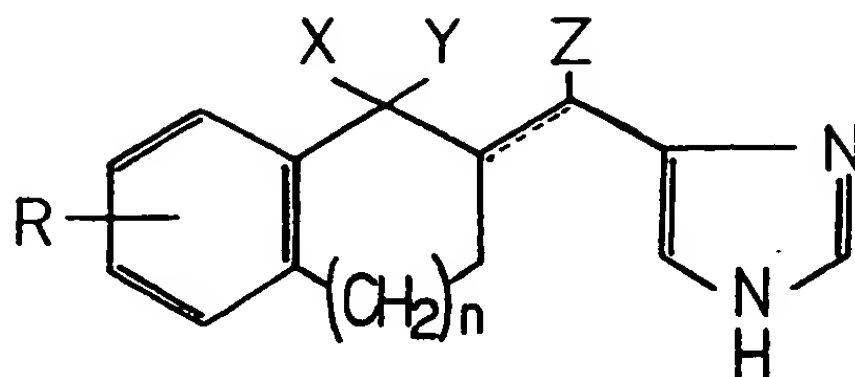
したがって、本発明の目的は、強力で、かつ、デスマラーゼ阻害活性を有さない選択的なアロマターゼ阻害作用を有す化合物を提供することにある。

## 25 発明の開示

本発明によれば、下記一般式で示されるベンゾシクロアルカン化合物

(以下「本発明化合物」という。) が提供される。

5



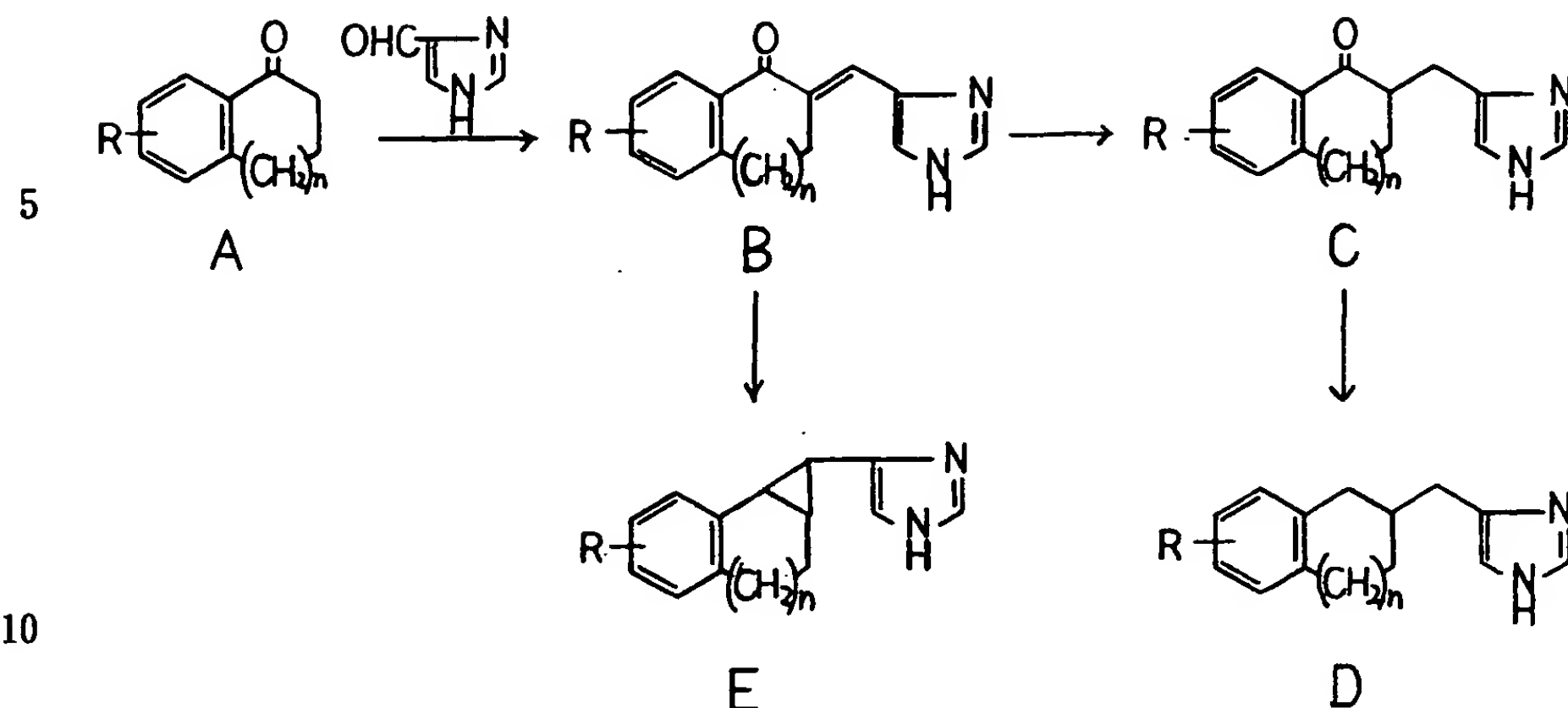
(式中、Rは水素原子、炭素数1乃至4の低級アルコキシ基、ニトロ  
基又は炭素数1乃至4の低級アルコシカルボニル基を表し、X Yがと  
もに水素原子若しくは一緒になって酸素原子を表すときZは水素原子を、  
破線は任意に結合を表し、Xが水素原子を表すときY Zは一緒になって  
単結合を表し、nは0又は1の整数を表す。)

本発明化合物には、種々の異性体が存在する。例えば、本発明化合物  
は、2位に不斉炭素を有しており光学異性体が存在する。また、本発明  
化合物中のイミダゾール環について互変異性に由来する2種類の異性体、  
すなわち、イミダゾール環に関する4位置換化合物及び5位置換化合物  
が存在する。また、Y Zが一緒になって単結合を表すときにはエンド体  
及びエキソ体の、破線が結合を表すときにはE体及びZ体の幾何異性体  
が存在しうる。本発明化合物には、これらの異性体及びこれらの異性体  
の混合物の全てが包含される。

また、本発明化合物は常法により生理学的に許容される塩とすること  
ができる。塩としては、例えば、塩酸塩、臭素水素酸塩及び硫酸塩等の  
無機酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、コ  
ハク酸塩、酒石酸塩及びフマル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

本発明化合物とは、以下の工程により製造される化合物B、化合物C、

化合物 D 及び化合物 E をいう。



なお、式中、R 及び n は前記と同義である。

〔第 1 工程〕

15      ベンゾシクロアルカノン（化合物 A）とイミダゾール-4（5）-カルボアルデヒド（以下「イミダゾール-4-カルボアルデヒド」という。またイミダゾリル基についても同様に 4 位置換体として表示するが 5 位置換体を含むものである。）とをアルドール縮合反応により不飽和ケトン（化合物 B）とする工程である。

20      反応は酸又は塩基の存在下に、適当な溶媒中でベンゾシクロアルカノンとイミダゾール-4-カルバアルデヒドとを反応させることにより行われる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トリル酸等の有機酸が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド

25      等の金属アルコキシド、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、等の有

機アミンが挙げられる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、水、メタノール、エタノール及びプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類並びにこれらの混合液が挙げられる。

〔第2工程〕

化合物Bを接触還元反応に付し、飽和ケトン（化合物C）とする工程である。

反応は触媒の存在下に、適当な溶媒中で計算量の水素を吸収させることにより行われる。触媒としては、パラジウム、ニッケル、コバルト、ルテニウム、ロジウム及び白金等の貴金属触媒が挙げられる。これらの貴金属触媒は、微粒子状の金属単独で使用されるか、活性炭、ケイソウ土、シリカ若しくはアルミナ上に担持されて使用されるか、又はトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド、ヒドリドカルボニルトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム等のような均一系錯体触媒として使用される。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、水、メタノール、エタノール及びプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類並びにこれらの混合液が挙げられる。また、反応を促進する目的で、塩酸若しくは酢酸等の酸又はアンモニア若しくはトリエチルアミン等の塩基を添加することもできる。水素圧は、1気圧乃至100気圧、好ましくは1気圧乃至10気圧である。反応温度、反応時間等の反応条件は、使用する原料化合物、溶媒により異なるが、反応温度は、0乃至200℃、好ましくは室温乃至100℃であり、30分乃至数日間反応を行う。

## 〔第3工程〕

化合物Cをヴォルファーキシュナー（W o l f f - K i s h n e r ）還元反応に付し、化合物Dとする工程である。

反応は、塩基の存在下に、化合物Cに対してヒドラジンを作用させることにより行われる。塩基としては水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の金属水酸化物又はナトリウムメトキシド若しくはカリウムt e r t - ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、t e r t - ブチルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール及びトリエチレングリコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グライム、ジグライム及びトリグライム等のエーテル類、DMF、DMSO及びHMPA等の非プロトン性双極性溶媒並びにこれらの混合液が挙げられるが、好ましくはアルコール類、特に好ましくはエチレングリコールである。ヒドラジンとしては、ヒドラジンヒドラート又は無水ヒドラジンを使用することができるが、ヒドラジンヒドラートが好ましく、化合物Cに対し0で1等量乃至100等量、好ましくは5乃至50等量を使用する。反応温度、反応時間等の反応条件は、使用する原料化合物、溶媒により異なるが、反応温度は、0乃至300℃、好ましくは100乃至250℃であり、1時間乃至数日間反応を行う。

化合物Dは、化合物Cとヒドラジンとの縮合体であるヒドラゾン化合物を単離して、これに塩基を作用させることにより、又は、化合物Bを接触還元反応又は金属水素化物による還元反応に付すことによっても得ることができる。

## 25 〔第4工程〕

化合物Bをヒドラジンと反応させて、化合物Eを得る工程である。

反応は、塩基の存在下に、化合物Bに対してヒドラジンを作用させることにより行われる。塩基としては水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の金属水酸化物又はナトリウムメトキシド若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、*tert*-ブチルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール及びトリエチレングリコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリム、ジグリム及びトリグリム等のエーテル類、DMF、DMSO及びHMPA等の非プロトン性双極性溶媒並びにこれらの混合液が挙げられるが、好ましくはアルコール類、特に好ましくはエチレングリコールである。ヒドラジンとしては、ヒドラジンヒドラート又は無水ヒドラジンを使用することができるが、ヒドラジンヒドラートが好ましく、化合物Cに対して1等量乃至100等量、好ましくは5乃至50等量を使用する。反応温度、反応時間等の反応条件は、使用する原料化合物、溶媒により異なるが、反応温度は、0乃至300℃、好ましくは100乃至250℃であり、1時間乃至数日間反応を行う。

本発明ベンゾシクロアルカン化合物は、強力でかつ選択的なアロマターゼ阻害活性を有する。本発明の代表的な化合物の薬理作用を以下に示す。

#### 20 [実験例1]

[*in vitro*におけるヒト胎盤アロマターゼの阻害]

アロマターゼの調製；

アロマターゼは、Thompson及びSitteriの方法(J. Biol. Chem., vol. 249, 5364 (1974))に従って分娩後の新鮮な胎盤組織のミクロゾーム分画から得た。分離したミクロゾームは極少量のリン酸緩衝液(0.05M, pH7.4)に



懸濁し、 $-30^{\circ}\text{C}$ で保存した。4月間以内では失活は認められなかった。

阻害試験；

芳香環化中に $[1\beta, 2\beta-^3\text{H}]$ テストステロンから生成される $^3\text{H}_2\text{O}$ を測定することにより酵素活性をモニタリングするGraves及びSalhanickらの方法(Endocrinology, vol. 105, 52 (1979))に準じて行った。各インキュベーション・チューブには、 $0.225\mu\text{Ci}$ の $[1\beta, 2\beta-^3\text{H}]$ テストステロン、 $2.5\mu\text{M}$ の非標識テストステロン、 $2\text{mM}$ のグルコース-6-ホスフェート(glucose-6-phosphate)、 $1\text{EU}$ のグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ(glucose-6-phosphate dehydrogenase)及びリン酸緩衝液( $0.05\text{M}$ ,  $\text{pH}7.4$ )に溶解した阻害剤( $0.250\mu\text{M}$ )を入れた。被験物質は予めエタノールに溶解し、緩衝液で希釈した。対照及び阻害剤培養液の最終エタノール濃度は $2\%$ であった。各チューブは $30^{\circ}\text{C}$ の水浴中で5分間ブレインキュベートし、ミクロゾーム・タンパク( $0.5\text{mg}$ )を添加して反応を開始させた。各培養液は総量 $0.5\text{ml}$ とした。 $0$ 、 $7$ 、 $14$ 、 $21$ 分目に $100\mu\text{l}$ の部分試料を採取し、試料をピペットで冷却した $1\text{mM}$ 塩化水銀 $\text{HgCl}_2$ 溶液 $200\mu\text{l}$ に注ぐことにより反応を終了させた。これに $200\mu\text{l}$ の水性デキストランでコートした活性炭(DCC)懸濁液( $2\%$ )を添加した後、バイアルを20分間振盪し、 $1500\text{g}$ で5分間遠心分離し、活性炭に吸着したステロイドを分離した。上澄液の部分試料は、Beckman液体シンチレーション分光光度計(LS8000)を用いてシンチレーション混液中で計数することにより $^3\text{H}_2\text{O}$ を測定した。

結果を〔表1〕に示す。

表1  
ヒト胎盤アロマターゼ阻害活性

5

10

15

化合物	I C <sub>50</sub> [μM] <sup>a</sup>	R P <sup>b</sup>
1	0. 2 6 0	7 1
4	0. 0 4 1	4 5 1
7	0. 1 3 0	1 4 2
9	0. 5 6 9	3 3
1 4	0. 1 0 3	1 8 0
2 2	0. 7 3 8	2 5
2 3	0. 5 7 8	3 2
2 4	0. 0 4 0 5	4 5 7
3 1	0. 6 0 3	3 7
3 4	0. 1 2 2	1 5
A G	1 8. 5	1

a ; 基質テストステロンの濃度は 2. 5 μ M

b ; I C<sub>50</sub>値から計算した A G 相当値

## 20 [実験例 2]

[in vitroにおけるウシ副腎デスマラーゼの阻害]

デスマラーゼの調製 ;

デスマラーゼは、Hochbergらの方法 (Biochemistry,

vol. 13, 603 (1974) ) に従ってウシ副腎皮質のミ

25 トコンドリア分画から得た。分離したミトコンドリアは最小容量の緩衝

剤としてショ糖を用いた緩衝液に再懸濁した後、-70℃で保存した。

3 月間以内では、デスモラーゼ活性は安定していた。

阻害試験；

ミトコンドリア懸濁液を解凍した後、マイクロチップを用いて 0℃で  
3 回（1 回 10 秒で 1 分間隔）超音波処理した。得られた懸濁液を 8000 g  
5 で 15 分間遠心分離し、透明化した。上澄液を用いて下記の試験を行っ  
た。基質として〔26-<sup>14</sup>C〕コレステロールを用い、放出される〔<sup>14</sup>C〕  
イソカプロン酸（i s o c a p r o i c a c i d）を測定する  
H o c h b e r g らの方法と類似の方法で酵素活性を測定した。各イン  
キュベーション・チューブには、0.168 μCi の〔26-<sup>14</sup>C〕  
10 コレステロール、10 μg の T w e e n 80、1 mg のミトコンドリア・  
タンパク及び T r i s - H C l 緩衝液（0.1 M 塩化水銀，0.01 M，  
p H 7.4）に溶解した阻害剤（0 又は 25 μM）を入れた。被験物質  
は予めエタノールに溶解し、緩衝液で希釈した。対照及び阻害剤培養液  
の最終エタノール濃度は 1% であった。各チューブは 30℃の水浴中で  
15 振り混ぜながら 3 分間ブレインキュベートし、N A D P（1 mM）及び  
N A D P 産生系（10 mM のグルコース-6-ホスフェートと 1 E U の  
グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ）を添加して反応を開  
始させた。各培養液は総量 1 ml とした。0、3、6、9 分目に 200  
μl の部分試料を採取し、試料をピペットで 1.5 ml の冷却グリシン  
20 - 塩化水銀緩衝液（0.05 M，塩化水銀 1 mM，p H 9.5）に入れ  
ることにより反応を停止させた。次にこの希釈検体を、グラスウールで  
栓をしたパスツール・ピペットに 500 ± 100 mg のアルミナ（中性、  
薄層グレード、メッシュ < 40 μm、メルク社製、D a r m a t a d t，  
F R G）をつめて調製したアルミナマイクロカラムにより濾過した。濾  
25 過は翌朝までに完了した。溶出液の部分試料をシンチレーション混液に  
分注し、計数した。

結果を〔表2〕に示す。

表2

*in vivo*のウシ副腎デスモラーゼの阻害

5

10

化合物	25 $\mu$ Mの阻害 (%)
1	20.5
11	9.0
21	13.1
31	20.5
AG	57

〔実験例3〕

〔糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイド産生阻害 (*in vitro* ;  
ラット副腎切片 ; アルドステロン及びコルチコステロンの測定) 〕

15

20

25

アロマターゼ阻害剤によるコルチコステロン及びアルドステロンの生  
合成阻害を、Hausler らの方法 (J. Steroid  
Biochem. vol. 34, 567 (1989) ) を一部変  
更した方法で実施した。雄性SDラット14匹から副腎を摘出し、それ  
ぞれ8つに切って、培養培地2ml [Krebs-ringer-  
bicarbonate salt 溶液に8.4mMのグルコースを加  
え、O<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub> で飽和 (95 / 5) させたもの、pH7.6] を  
入れたインキュベーション・チューブに移した (チューブ1本当り8切  
片を入れる)。プレインキュベーション後 (振盪水浴中37℃で1時間)、  
培養培地をコルチコイド生成を刺激するため副腎皮質刺激ホルモン (ACTH<sub>1</sub>  
-24 ; 1  $\mu$ g/ml) 及びアロマターゼ阻害を含有する新鮮な培地と  
交換し、前述の条件で2時間培養した。上澄液のコルチコステロン及び

アルドステロン含量は、抽出を行わないラジオイムノアッセイ (DRG Instruments, Marburg, Germany のキットを使用) により測定した。IC<sub>50</sub> 値はACTH刺激した対照との比較により、対数率を内挿することにより計算した。

5 結果を〔表3〕に示す。

表3

コルチコステロン及びアルドステロン生産阻害 (ラット副腎スライス)

化 合 物	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
	コルチコステロン	アルドステロン
4	80	10
14	50	3
AG	30	85
CGS16949A	35	0.6
R76713	75	25

本発明において、テトラヒドロナフラレン化合物は、通常の製剤担体を配合することにより、錠剤、ハード若しくはソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤若しくは坐剤等の固形製剤又は注射剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤若しくは乳剤等の液剤に調製することができる。固形製剤にあっては、腸溶性製剤又は徐放性製剤等に調製してもよい。配合する製剤担体としては、所望の剤型に応じ例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、界面活性剤、吸収助剤、安定化剤又は溶剤等が挙げられる。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物は、強力で、かつ、選択的なアロマターゼ阻害作用を有し、乳癌、子宮癌又は卵巣癌等のエストロゲン依存性の癌、前立腺肥大、男性の女性化乳房及び子宮内膜症の治療剤として有用である。

5 以下に、本発明の代表的な化合物の製造例を示す。

物理的性質；

融点をコフラー（K o f l e r）融点測定装置により測定した（未補正）。

10  $^1\text{H}$ -NMRスペクトルをブルカー（B r u k e r）AW-80により、内部標準物質にTMSを用いて測定した。

IRスペクトルをパーキン-エルマー（P e r k i n - E l m e r）398により測定した。

#### [実施例1]

E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-1-テトラロン（化合物-1）；

15 1-テトラロン（14.6 g, 0.10モル）及びイミダゾール-4-カルバルデヒド（9.6 g, 0.10モル）を40%硫酸（75 ml）中、80-90℃で20時間加熱した。反応液を氷中に注ぎ込み、濃アンモニア水を加えて中和した。析出した黄色の沈澱を濾取し十分に水洗後、五酸化リン上で乾燥した。この粗生成物を石油エーテルで洗浄し、  
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン）で精製後、アセトン-ヘキサンから再結晶することにより融点135-137℃の黄色結晶としてE-2-(4-イミダゾリルメチレン)-1-テトラロンを12.8 g（収率57%）得た。

25  $^1\text{H}$ -NMR（80 MHz；DMSO- $d_6$ ）：2.75-3.15（m, 2H），3.15-3.60（m, 2H），7.05-7.90（m, 6H），7.95-8.20（m, 1H），12.1（s（br），

1 H) .

IR (KBr) : 3115, 3060, 2920, 2620, 1668,  
1605, 1595, 1305, 625, 613, 490.

[実施例2]

5 E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-5-メトキシ-1-テトラロ  
ン(化合物-2) ;

5-メトキシ-1-テトラロン及びイミダゾール-4-カルバルデヒ  
ドから実施例1の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点191-193  
°C、収率51%。

10 <sup>1</sup>H-NMR (80MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.70-3.03  
(m, 2H), 3.11-3.55 (m, 2H), 3.84 (s, 1H),  
7.05-7.73 (m, 5H), 7.85 (s, 1H), 12.4 (s  
(br), 1H) .

IR (KBr) : 3115, 3005, 2955, 2840, 2665,  
15 2610, 1668, 1610, 1585, 750, 620, 605.

[実施例3]

E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-6-メトキシ-1-テトラロ  
ン(化合物-3) ;

6-メトキシ-1-テトラロン及びイミダゾール-4-カルバルデヒ  
ドから実施例1の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点157-158  
°C、収率43%。

<sup>1</sup>H-NMR (80MHz ; DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.77-3.08  
(m, 2H), 3.21-3.62 (m, 2H), 3.84 (s, 3H),  
6.78-7.02 (m, 2H), 7.47-7.65 (m, 2H),  
25 7.74-8.08 (m, 2H), 12.5 (s (br), 1H) .

IR (KBr) : 3110, 3010, 2930, 2840, 2665,

2 6 0 0, 1 6 6 5, 1 6 1 2, 1 5 9 3, 1 1 0 0, 6 2 5, 5 9 5.

[実施例 4]

E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-7-メトキシ-1-テトラロン (化合物-4) ;

- 5        7-メトキシ-1-テトラロン及びイミダゾール-4-カルバルデヒドから実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 1 6 2 - 1 6 4 °C、収率 5 3 %。

10         $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2. 7 2 - 3. 0 4 (m, 2 H) , 3. 2 0 - 3. 5 8 (m, 2 H) , 3. 8 0 (s, 3 H) , 7. 0 2 - 7. 5 1 (m, 3 H) , 7. 4 7 - 7. 6 8 (m, 2 H) , 7. 8 3 (s, 1 H) , 11. 8 (s (b r) , 1 H) .

IR (KBr) : 3 1 1 0, 3 0 1 5, 2 9 2 5, 2 8 4 5, 2 1 8 0, 2 1 2 0, 1 6 6 8, 1 6 0 2, 1 4 0 3, 1 0 3 0, 8 2 5, 6 1 5.

[実施例 5]

- 15        E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-7-メトキシカルボニル-1-テトラロン (化合物-5) ;

7-メトキシカルボニル-1-テトラロン及びイミダゾール-4-カルボアルデヒドから実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 1 9 0 - 1 9 3 °C、収率 3 5 %。

20         $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2. 8 9 - 3. 1 5 (m, 2 H) , 3. 3 1 - 3. 5 9 (m, 2 H) . 3. 8 9 (s, 3 H) , 7. 4 0 - 7. 7 2 (m, 3 H) , 8. 0 7 (d d,  $J = 2. 1$ , 8. 0 Hz, 1 H) . 8. 5 0 (d,  $J = 2. 1$  Hz, 1 H) , 8. 5 0 (s, 1 H) .

25        IR (KBr) : 3 4 7 5, 2 9 5 5, 2 8 5 0, 1 7 4 0, 1 7 1 0, 1 6 6 8, 1 6 1 3, 1 4 4 5, 9 8 8, 7 5 7, 6 2 2, 4 1 2.



## [実施例 6]

E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-7-ニトロ-1-テトラロン  
(化合物-6) ;

7-ニトロ-1-テトラロン及びイミダゾール-4-カルボアルデヒド  
5 から実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 250℃以上、  
収率 30%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz ; DMSO- $d_6$  / TFA) : 3.09  
- 3.26 (m, 4H), 7.54-7.85 (m, 2H), 8.14  
(s, 1H), 8.14 (dd,  $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
10 60 (d,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 1H), 9.15 (s, 1H) .

IR (KBr) : 3145, 3110, 2990, 1670, 1613,  
1605, 1520, 1350, 1340, 1078, 853, 740,  
625, 610 .

## [実施例 7]

15 E-2-(4-イミダゾリルメチレン)-1-インダノン (化合物-7) ;

1-インダノン及びイミダゾール-4-カルバルデヒドから実施例 1  
の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 203-206℃、収率 65  
%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz ; DMSO- $d_6$  ) : 4.02 (s, 2H),  
20 7.26-8.10 (m, 7H), 12.6 (s (br), 1H) .

IR (KBr) : 3125, 2955, 2915, 2865, 1670,  
1615, 1600, 1088, 742, 625 .

## [実施例 8]

E-2-(4-イミダゾイルメチレン)-4-メトキシ-1-インダノ  
25 ン (化合物-8) ;

4-メトキシ-1-インダノン及びイミダゾール-4-カルボアルデ

ヒドから実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 225 – 227 °C、収率 71 %。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 3.78 – 4.06 (m, 5H), 7.15 – 7.61 (m, 4H), 7.71 (s, 1H),  
5 7.90 (s, 1H), 12.5 (s (br), 1H) .

IR (KBr) : 3130, 2970, 2920, 2840, 1695, 1645, 1635, 1490, 1280, 1270, 742, 660, 620, 570.

[実施例 9]

10 E – 2 – (4 – イミダゾイルメチレン) – 5 – メトキシー – 1 – インダノン (化合物 – 9) ;

5 – メトキシー – 1 – インダノン及びイミダゾール – 4 – カルボアルデヒドから実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 222 – 223 °C、収率 64 %。

15  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.98 (dd,  $J=9\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 – 7.24 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 – 7.76 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 12.1 (s (br), 1H) .

20 IR (KBr) : 3110, 2975, 2840, 1695, 1640, 1600, 1342, 770, 625.

[実施例 10]

E – 2 – (4 – イミダゾイルメチレン) – 6 – メトキシー – 1 – インダノン (化合物 – 10) ;

25 6 – メトキシー – 1 – インダノン及びイミダゾール – 4 – カルボアルデヒドから実施例 1 の方法に準じて合成した。黄色結晶、融点 198 – 201

℃、収率 84%。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.12-7.34 (m, 2H), 7.40-7.75 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 12.2 (s (br), 1H).

IR (KBr) : 3140, 2970, 2880, 1695, 1630, 1495, 1035, 625.

[実施例 11]

2-(4-イミダゾリルメチル)-1-テトラロン (化合物-11) ;  
10 化合物-1 (11.2 g, 50 ミリモル) 及び Pd-炭素 (0.5 g) をメタノール (200 ml) に懸濁し、1 気圧で計算量の水素を吸収するまで攪拌した。触媒を取り除き、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでアセトン-ヘキサンから再結晶することにより融点 158-160℃の無色結晶として  
15 して 2-(4-イミダゾリルメチル)-1-テトラロンを 7.00 g (収率 62%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 1.26-3.32 (m, 7H), 6.80 (s, 1H), 7.17-7.69 (m, 4H), 7.78-8.03 (m, 1H), 11.6 (s (br), 1H).  
20 IR (KBr) : 3115, 3060, 2950, 2925, 2835, 1690, 1600, 1220, 950, 660.

[実施例 12]

2-(4-イミダゾリルメチル)-5-メトキシ-1-テトラロン (化合物-12) ;  
25 化合物-2 から実施例 11 の方法に準じて合成した。無色結晶、融点 150-153℃、収率 64%。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 1.32-3.31 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.06-7.63 (m, 4H), 11.7 (s (br), 1H).

IR (KBr) : 3100, 3045, 2835, 2585, 1685,  
5 1600, 1582, 1265, 945, 665.

[実施例 13]

2-(4-イミダゾリルメチル)-6-メトキシ-1-テトラロン (化合物-13) ;

化合物-3から実施例11の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
10 148-150℃、収率67%。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 1.36-3.33 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 6.68-7.04 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 11.8 (s (br), 1H).

15 IR (KBr) : 3290, 3110, 2995, 2940, 2840, 2590, 1678, 1600, 1160, 665.

[実施例 14]

2-(4-イミダゾリルメチル)-7-メトキシ-1-テトラロン (化合物-14) ;

20 化合物-4から実施例11の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
161-162℃、収率86%。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; CDCl $_3$ ) : 1.73-2.41 (m, 3H), 2.57-3.15 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.8 (s (br), 1H), 6.83 (s, 1H), 6.90-7.30 (m, 2H), 7.42-7.61 (m, 2H).

25 IR (KBr) : 3110, 2995, 2950, 2930, 2835,

1 6 8 0, 1 6 1 5, 1 5 0 0, 1 3 0 0, 1 0 4 0, 6 3 5.

[実施例 1 5]

2 - (4 - イミダゾリルメチル) - 1 - インダノン (化合物 - 1 5) ;

化合物 - 5 から実施例 1 1 の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
5 1 6 0 - 1 6 3 °C、収率 6 7 %。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2. 2 9 - 3.  
5 0 (m, 5 H), 6. 7 8 (s, 1 H), 7. 2 0 - 7. 8 6 (m,  
5 H), 1 1. 5 (s (b r), 1 H).

IR (KBr) : 3 0 6 0, 3 0 0 0, 2 8 4 0, 2 6 3 0, 1 7 1 5,  
10 1 6 0 5, 1 5 9 5, 7 6 0, 6 2 5.

[実施例 1 6]

2 - (4 - イミダゾリルメチル) - 4 - メトキシ - 1 - インダノン (化  
合物 - 1 6) ;

化合物 - 6 から実施例 1 1 の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
15 1 6 0 - 1 6 2 °C、収率 7 3 %。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2. 3 6 - 3.  
3 1 (m, 5 H), 3. 8 4 (s, 3 H), 6. 7 7 (s, 1 H), 7.  
0 0 - 7. 7 0 (m, 3 H), 1 0. 5 (s (b r), 1 H).

IR (KBr) : 3 1 3 0, 3 0 6 5, 2 9 7 0, 2 9 4 0, 2 9 0 5,  
20 2 8 4 0, 1 7 1 2, 1 6 0 2, 1 5 9 6, 1 4 8 7, 1 2 5 8, 7 8 0,  
6 6 2.

[実施例 1 7]

2 - (4 - イミダゾリルメチル) - 5 - メトキシ - 1 - インダノン (化  
合物 - 1 7) ;

25 化合物 - 7 から実施例 1 1 の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
1 6 6 - 1 6 7 °C、収率 8 0 %。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2.34-3.38 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 6.69-7.12 (m, 4H), 7.44-7.73 (m, 2H), 10.6 (s (br), 1H).

IR (KBr) : 3075, 3010, 2970, 2890, 2840,  
5 2635, 1695, 1610, 1595, 1262, 818, 622.

[実施例 18]

2-(4-イミダゾリルメチル)-6-メトキシ-1-インダノン (化合物-18) ;

化合物-8から実施例 11の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
10 150-153℃、収率68%。

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz ; DMSO- $d_6$ ) : 2.45-3.31 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.04-7.47 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 10.5 (s (br), 1H).

15 IR (KBr) : 3070, 2940, 2845, 1712, 1620, 1493, 1163, 1028, 855, 629.

[実施例 19]

2-(4-イミダゾリルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (化合物-21) ;

20 化合物-11 (3.40 g, 15ミリモル)、水酸化カリウム (13.1 g, 234ミリモル) 及びヒドラジンヒドレート (12.4 g, 247ミリモル) をジエチレングリコール (200 ml) 中、1.5時間加熱還流した。生成した水及び残存しているヒドラジンヒドレートを留去し、温度を195-200℃まで上昇させた。窒素の発生が止むところで、  
25 反応を終了させた。反応液を600 gの砕いた氷中にあけ、塩化メチレンで抽出した。抽出物を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒

を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサンから再結晶して融点117-119℃の2-(4-イミダゾリルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを1.60g(収率50%)得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (80MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.12-2.90 (m, 9H), 3.5 (s, (br), 1H), 6.74 (s, 1H), 6.92-7.11 (m, 4H), 7.49 (s, 1H).

IR (KBr) : 3200, 3060, 2920, 2900, 2840, 2600, 1595, 1582, 1497, 1483, 1110, 950, 818, 663.

[実施例20]

2-(4-イミダゾリルメチル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(化合物-22);

15 化合物-12から実施例19の方法に準じて合成した。無色結晶、融点157-159℃、収率56%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.00-2.87 (m, 9H), 3.72 (s, 3H), 6.42-7.17 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 11.8 (s (br), 1H).

20 IR (KBr) : 3180, 3055, 2935, 2840, 2590, 1590, 1470, 1265, 1100, 945, 772, 665.

[実施例21]

2-(4-イミダゾリルメチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(化合物-23);

25 化合物-13から実施例19の方法に準じて合成した。無色結晶、融点100-102℃、収率48%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.14-2.93

(m, 9H), 3.73 (s, 3H), 5.19 (s (br), 1H),  
6.59 (s, 1H), 6.52-7.00 (m, 3H), 7.52 (s,  
1H).

IR (KBr) : 3200, 3120, 2925, 2835, 1614,  
5 1505, 1270, 1235, 1038, 826, 662.

[実施例 22]

2-(4-イミダゾリルメチル)-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロナフタレン (化合物-24) ;

化合物-14から実施例19の方法に準じて合成した。無色結晶、融  
10 点113-114°C、収率42%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.00-2.92  
(m, 9H), 3.73 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.65  
-7.06 (m, 3H), 7.4 (s (br), 1H), 7.55 (s,  
1H).

15 IR (KBr) : 3110, 3055, 2990, 2835, 2585,  
1613, 1503, 1260, 1043, 948, 662.

[実施例 23]

エキソー1-(4-イミダゾリル)-1a, 2, 3, 7b-テトラヒド  
ロ-1H-シクロプロパ [a] ナフタレン (化合物-31) ;

20 化合物-1を実施例19に準じてヒドラジンと反応させてエキソー1  
-(4-イミダゾリル)-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロ-1H-  
シクロプロパ [a] ナフタレンを合成した。無色ガラス状、融点60-  
65°C、収率82%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz ;  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.41-2.  
25 80 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 6.85-7.40 (m,  
4H), 7.45 (s, 1H), 8.8 (s (br), 1H).



IR (KBr) : 3020, 2925, 2855, 1605, 1580,  
1493, 1460, 750, 628.

[実施例 24]

エキソ-1-(4-イミダゾリル)-4-メトキシ-1a, 2, 3, 7b  
5 -テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン(化合物-32);  
化合物-2から実施例23の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
186-187°C、収率30%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz; DMSO- $d_6$ ) : 1.01-3.  
11 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 6.59-7.21 (m,  
10 4H), 7.46 (s, 1H), 11.7 (s (br), 1H).

IR (KBr) : 3080, 2940, 2910, 2855, 1603,  
1598, 1475, 1268, 1115, 1076, 630.

[実施例 25]

エキソ-1-(4-イミダゾリル)-5-メトキシ-1a, 2, 3, 7b  
15 -テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[a]ナフタレン(化合物-33);  
化合物-3から実施例23の方法に準じて合成した。無色結晶、融点  
155-157°C、収率67%。

$^1\text{H-NMR}$  (80MHz; CDCl $_3$ ) : 1.58-2.42  
(m, 5H), 2.43-2.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H),  
20 6.55-6.85 (m, 3H), 7.14 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H),  
7.48 (s, 1H), 7.9 (s (br), 1H).

IR (KBr) : 3115, 3080, 3025, 3000, 2935,  
2850, 1615, 1583, 1505, 1248, 1040, 760,  
630.

25 [実施例 26]

エキソ-1-(4-イミダゾリル)-6-メトキシ-1a, 2, 3, 7b

ーテトラヒドロ－1H－シクロプロパ〔a〕ナフタレン（化合物－34）；

化合物－4から実施例23の方法に準じて合成した。クロマトグラフィーにより精製し、無色油状物として表題化合物を得た（収率85％）。

$^1\text{H-NMR}$ （80MHz； $\text{CDCl}_3$ ）：1.47－2.79  
5 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 6.50－7.06 (m, 5H),  
7.4 (s (br), 1H), 7.47 (s, 1H)。

この遊離の塩基をアセトンに溶解し、過剰量の10％シュウ酸－アセ  
トン溶液で処理した。沈澱した塩をアセトンから2回再結晶して、融点  
199－203℃の無色粉末を得た（化合物－4からの収率は37％で  
10 あった。）。

$^1\text{H-NMR}$ （80MHz； $\text{DMSO}-d_6$  / TFA）：1.40  
－2.71 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 6.54－7.11  
(m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。

## 15 産業上の利用可能性

上述のように、化合物1には強力でかつ選択的なアロマターゼ阻害活  
性が認められた。従って、ベンゾシクロアルカン化合物Iは乳癌、子宮  
癌又は卵巣癌等のエストロゲン依存性の癌、前立腺肥大、男性の女性化  
乳房及び子宮内膜症の治療剤として利用することができる。

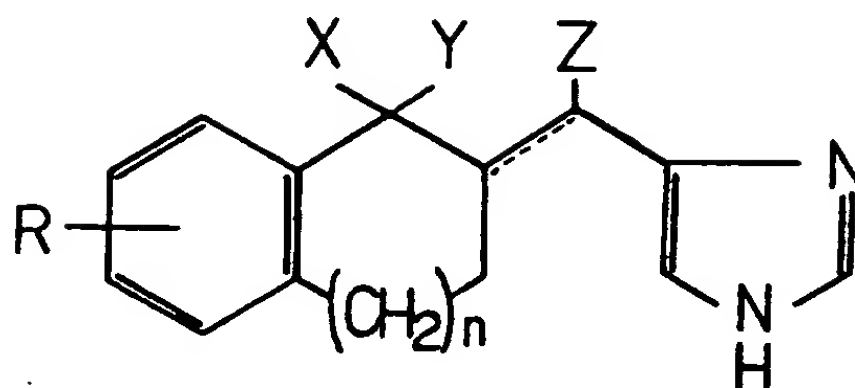
20

25

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記の式

5



- 10 (式中、Rは水素原子、炭素数1乃至4の低級アルコキシ基、ニトロ基又は炭素数1乃至4の低級アルコシカルボニル基を表し、X Yがともに水素原子若しくは一緒になって酸素原子を表すときZは水素原子を、破線は任意に結合を表し、Xが水素原子を表すときY Zは一緒になって単結合を表し、nは0又は1の整数を表す。)
- 15 で示されるベンゾシクロアルカン化合物及びその塩。

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01433

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D233/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D233/00, A61K31/415

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical Abstracts, Vol. 113, No. 23 (1990), Abstract No. 204499f	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 29, 1993 (29. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

December 21, 1993 (21. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>5</sup> C07D233/64

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>5</sup> C07D233/00, A61K31/415

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical Abstracts, 第113巻, 第23号 (1990) 要約番号 204499f	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.11.93

国際調査報告の発送日

21.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐伯とも子

4C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線

3452